



Les manifestations articulaires associées à l'infection VIH

Articular manifestations associated with HIV infection

المظاهر المفصالية للتعب بفيروس فقدان المناعة المكتسب

L. Benjlali, H. Harmouche, A. Azeroual, Z. Tazi Mezalek, M. Adnaoui, M. Aouni, A. Maaouni

الملخص : بوجود تعفن بفيروس فقدان المناعة المكتسب، يحدث خلل وظيفي للجهاز المناعي بسبب تواجد فقدان المناعة وارتفاع النشاط المناعي من جهة واضطراب في إفراز و نشاط السيتوكينات من جهة أخرى. يمكن لبعض من هذه الآليات أن تفسر حدوث مظاهر مفصالية مرتبطة بالتعب بفيروس فقدان المناعة المكتسب. تغيير لإنتشار هذه المظاهر مع العلاج الثلاثي المقاوم للفيروس، بظهور متلازمات جديدة. والإصابات المفصالية المرتبطة بالتعب بفيروس فقدان المناعة المكتسب متعددة ولكن تبقى حدة انتشارها موضوع البحث. عدة نقط تبقى غامضة من بينها وجود نزعة وراثية لهذه الإصابات والدور الدقيق الذي تلعبه مضادات الفيروس وأيضاً استعمال بعض مزيلات المناعة كمضادات عامل النخر الورمي.

الكلمات الأساسية : فيروس فقدان المناعة المكتسب-آلام مفصالية-التهاب المفاصل (داء النقرس)-العلاج الثلاثي المقاوم للفيروس

Résumé : Durant l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), il y a un dysfonctionnement du système immunitaire à cause de la coexistence d'une immunodéficience et d'une hyperactivité immunitaire et un dérèglement de la production ou de l'activité des cytokines. Certains de ces mécanismes peuvent expliquer le développement de manifestations articulaires associées à l'infection VIH.

La trithérapie antirétrovirale a complètement changé le spectre de ces manifestations avec l'émergence de nouveaux syndromes. L'atteinte articulaire associée à l'infection par le VIH est variée, mais sa prévalence reste controversée.

Plusieurs points demeurent obscures notamment l'existence d'une prédisposition génétique à cette atteinte, le rôle exact joué par les antirétroviraux ainsi que l'utilisation de certains immunosuppresseurs tels que les anti-TNF α .

Mots clés : HIV, arthralgies arthrite

Abstract : During the infection by human immunodeficiency virus, there is dysfunction in the immune system because of the coexistence of immunodeficiency and immune hyperactivity, and a disregulated production or activity of cytokines. Some of these mechanisms explain the development of articular manifestations associated with HIV infection.

Highly active antiretroviral therapy has changed the spectrum of the HIV-associated articular manifestations. New syndromes have emerged. A variety of disorders may be seen. Their prevalence is controverted.

Several points remain obscure such as the existence of genetical predisposition for these manifestations, the role played by the antiretroviral therapy and utilisation of immunosuppressors like inhibitors of TNF α .

Key Words : HIV, arthralgia, arthritis

Tiré à part : L. Benjlali, Médecine A, Centre hospitalier Universitaire, hopital Ibn Sina - Rabat - Maroc.

Introduction

L'infection par le virus d'immunodéficience humaine (VIH) est caractérisée par une myriade de manifestations cliniques touchant plusieurs organes. L'atteinte articulaire du VIH est de plus en plus rapportée depuis la description du premier cas d'arthrite réactionnelle chez un sujet infecté par le VIH en 1987 [1]. Cette atteinte est variée, allant de simples arthralgies aux différentes formes d'arthrites. Elle peut survenir à n'importe quel stade de l'infection mais le plus souvent aux stades avancés. Sa prévalence est difficile à apprécier variant entre moins de 1% à plus de 70% [2]. Cette variabilité peut être expliquée par de nombreux facteurs [3]:

- la différence de l'environnement géographique ou génétique des populations étudiées, cette différence se voit nettement entre l'Amérique du nord et celle du sud-29,9% aux USA [4] (série de Calabrese et coll) et 66,3% en Argentine [5] (série de Berman et coll)- cette différence se voit au sein même de l'Europe avec une prévalence des manifestations rhumatologiques de 24,7% en France[3] -(série de Rogeaux et coll) et de 100% au Royaume Uni [6] (série de Rowe et coll), mais ces chiffres sont probablement biaisés vu que ces études concernent les patients adressés en rhumatologie (tableaux I et II) ;

Tableau I : Syndromes articulaires associés à l'infection VIH en Europe et en Amérique [15]

Syndromes	Munoz F.S Espagne 1992	Calabrese Etats Unis 1991	Medina- Rodriguez Mexique 1993	Berman 1988	Berman Argentine 1991	Rowe Royaume Uni 1989	Casado Espagne 2000
Nombre de patients	556		74	101	89	123	74
Nature de l'étude	R	117 P longtu.	P	P	P	P(a)	P(a)
Prévalence des atteintes rhumatologiques	11%	29,9	75,7%	71,3%	66,3%		100
Homme/femme ratio							
Age moyen (années)	442/114		64/10	92/9	76/13	100	61/13%
Facteurs de risque	28,5%	113/4	32,7%	34%	30%		34,2
Homosexuel	9			75,2	59,5	120/3	
Toxicomane	86	35	81,1	7,9	31,5	N/A	10,8
Homosex/toxicomane	0,4			9,9	3,4	97,6	70,3
Transfusion				4		0,8	
Hémophilie			6,7				
Hétérosexuel	3	79,5	5,4		5,6		
Nul		5,1	5,4				
Inconnu	2	6,8					1,3
Syndrome clinique (%)		1,7				1,6	1,8
Myalgies/myosite	4,5		33,8	2,9	15,7		
Arthralgies	1,6	3,4	45,9	2	25,8		12,2 (c)
Syndr articu. dl				34,7		10,6	
Arthrite en général				9,9		16,3 (d)	
Syndrome de Reiter	0,9		8,1				6,8
Arthrite psoriasique	0,4	6,8 (b)	1,4	9,9	11,2		1,4
Spondylarthropathie indifférenciée		1,7		2	1,1	35,8	4,1
Enthésopathie/tendinite	0,2	1,7	29,7				2,7
Arthrite liée au VIH			10,8		2,2	5,7	2,7
Mono/oligoarthrite	0,4	5,1		8,9	4,5		
Polyarthrite		6		3			
Infection squelettique	3,6	8,5	24,3	1	1,1	5,7	35,1
Divers	0,8	8,5	24,3	1	4,5	26	32,4 (e)

a-patients adressés en rhumatologie, tous avaient des atteintes rhumatologiques

b-cinq des patients (4,2%) avaient une myosite et une arthrite

c-les neuf patients avaient une pyomyosite

d-arthralgies et myalgies de cause inconnue

e-neuf patients inclus avaient un lymphome

R : retrospective

P : prospective

Tableau II : Spectre des atteintes articulaires associées à l'infection VIH en Afrique et en Thaïlande [15]

Clinique	Zambie 1998	Zimbabwe 1996	Rwanda 1993	Congo 1997	Afrique du sud 2003	Thaïlande 1997
Nombre de patients		64		39	78	100
Age moyen	289	31,6 50/11		31,2	31	29,6
Homme/femme	33 183/106	27	26	24/15	41/37	84/14
1-spondylarthropathie arthrite réactionnelle	222		21/5	2		
arthrite psoriasique	100	24			15	55
spondylarthropathie indifférenciée	12	3	10		8	9
	110			2	13	38
2-arthrite septique					2	29
3-syndrome articulaire douloureux			9		7	
4-arthrite associée au VIH monoarthrite oligo/polyarthrite			4	32	7	2
polyarthrite symétrique	66	26 8	3		49	9
5-autres		3		3		5

- les différences de recrutement selon les études, le recrutement par les médecins spécialistes étant le plus important car mené avec un interrogatoire précis;

- la nature de l'étude prospective ou rétrospective, ainsi la prévalence des atteintes rhumatologiques est de 11% [7] en Espagne d'après une étude rétrospective de Munoz-Fernandez et Al et de 100% [8] d'après une étude prospective de Casado et coll;

- le stade de l'infection VIH et la modification de l'histoire naturelle de l'infection par les thérapies anti-rétrovirales.

Mécanismes physiopathologiques

L'atteinte articulaire par le VIH est multifactorielle et serait due à (tableau III) :

Tableau III: Considérations pathogéniques des atteintes articulaires associées à l'infection VIH [12]

<p>Effet direct du VIH Études in vitro et modèles animaux expérimentaux SIV (virus simien des macaques), CAEV (caprine arthrits encephalitis) Identification d'ADN de l'HIV et antigènes viraux dans les tissus atteints p24, gp41, gp120 Etudes épidémiologiques</p> <p>Effet indirect du VIH Activation du système immunitaire: Activation polyclonale B: complexes immuns circulants, autoanticorps, hypergammaglobulinémie, passage de la réponse Th1 à Th2, augmentation des cytokines</p>
<p>Facteurs génétiques HLA-B27, B7CREG et facteurs non HLA Facteurs environnementaux Infection par germes arthritogènes superantigènes</p>

- un effet direct du virus: prouvé par l'isolement de l'ADN viral ainsi que de nombreux antigènes viraux (p-24, gp-41, gp-120) au niveau des cellules dendritiques de la synoviale et du sang périphérique de sujets arthritiques et infectés par le VIH [9-10]. Il a été également mis en évidence, sur des biopsies synoviales de sujets infectés par le VIH et présentant une polyarthrite chronique symétrique survenant après le début du traitement antirétroviral, des structures tubulo-réticulaires à l'intérieur des cellules endothéliales et des éléments virus-like autour des fragments de synoviocytes [11];

- un effet indirect du virus [12] par l'activation polyclonale des cellules B avec l'aide des immunoglobulines, des complexes immuns et des anticorps; et par l'augmentation de l'expression et de la sécrétion des cytokines et le passage de la réponse Th1 à Th2.

Sans oublier le rôle des terrains génétiques: HLA B27 et autres. Ainsi, il a été noté une augmentation de la prévalence de l'HLA B27 chez les patients caucasiens infectés par le VIH et présentant un syndrome de Reiter.

Les facteurs environnementaux sont également incriminés: infections par des micro-organismes arthritogènes (BGN en particulier le yersinia). Un certain nombre de cas sporadiques avait rapporté l'association d'infections à BGN et de syndrome de Reiter chez des sujets infectés par le VIH avec un HLA B27 positif.

Il est également important à souligner le rôle de l'immu-

nité dans la genèse de ces atteintes, le VIH étant à l'origine d'une dysrégulation du système immunitaire, qui, chez un patient génétiquement prédisposé, peut mener à une perte de la tolérance de soi et au développement de l'auto-immunité. Ainsi, durant la phase aiguë de l'infection VIH, il y a une ascension rapide de la virémie suivie par une baisse suite à la réponse immunitaire de l'hôte. Sur le plan clinique, les patients développent au cours de ces séroconversions aiguës des arthralgies, qui sont liées à une augmentation des lymphocytes CD8, des cellules natural killer (NK), du TNF α , de l'interféron et de l'interleukine1. Durant l'infection VIH chronique, l'état d'activation immunitaire chronique persiste avec la déplétion des lymphocytes T, l'activation polyclonale des cellules B, la production de cytokines et la formation de complexes immuns circulants à l'origine de manifestations diverses.

La trithérapie antirétrovirale a, quant à elle, changé l'histoire naturelle de l'infection VIH en diminuant la mortalité et la fréquence des infections opportunistes; car en permettant une réduction majeure de la réplication virale, elle entraîne une reconstitution de réponses immunitaires. Cependant, cette reconstitution peut parfois être pathologique réalisant le syndrome de reconstitution immunologique qui regroupe l'ensemble des manifestations pathologiques liées à une réponse immunitaire excessive dirigée contre des antigènes d'agent infectieux ou non. Sa physiopathologie associe une reconstitution des réponses immunitaires acquises et innées et des phénomènes inflammatoires sous le contrôle du polymorphisme génétique de l'hôte [13]. Par ailleurs, ces thérapies engendrent des troubles métaboliques surtout par les inhibiteurs de protéase qui entraînent une hyperlipémie par la diminution de la clearance périphérique des triglycérides, prédisposant ainsi certains patients à l'ostéonécrose.

Manifestations articulaires du VIH

Les manifestations articulaires associées à l'infection VIH sont diverses. Elles sont résumées dans le tableau IV.

Arthralgies/syndrome articulaire douloureux

Ce sont les manifestations les plus fréquentes, touchant environ 45% des patients. L'intensité des douleurs peut être

modérée à sévère pouvant nécessiter le recours aux opiacés [14-15]. Leur cause est inconnue et être liée à la circulation de complexes immuns. Les articulations le plus souvent touchées sont les genoux, les épaules et les coudes [16-17].

Quant au syndrome articulaire douloureux, décrit pour la première fois par Berman [2], il réalise un tableau de douleurs osseuses et articulaires sévères sans signes inflammatoires à l'examen clinique. Ces douleurs durent en général moins de 24 heures. Il se voit le plus souvent aux stades tardifs de l'infection VIH.

Tableau IV: les atteintes articulaires liées au VIH

Atteintes articulaires avant l'ère de la trithérapie antirétrovirale
Arthralgies Syndrome articulaire douloureux Arthrite liée au VIH Arthrite réactionnelle Rhumatisme psoriasique Spondylarthropathies indifférenciées Arthrites septiques
Atteintes articulaires après l'ère de la trithérapie antirétrovirale
Arthralgies Ostéonécrose avasculaire

Arthrites réactionnelles : syndrome de Reiter

Ce sont des oligo-arthrites asymétriques touchant les petites et les grosses articulations, pouvant précéder les signes cliniques de l'infection rétrovirale. La prévalence de ces arthrites serait en nette diminution depuis l'avènement de la trithérapie antirétrovirale [18]. Habituellement, ce syndrome est défini par la classique triade : arthrite, urétrite, conjonctivite ; mais cette triade est absente chez la majorité des patients. Ces arthrites ont été le plus souvent décrites chez des personnes homo- ou hétérosexuelles et plus rarement chez les toxicomanes. Les enthésopathies et les rachialgies peuvent également faire partie du tableau clinique. Les signes extra-articulaires sont fréquents: hyperkératose sublinguale, balanite circinée, cervicite chez la femme, ulcérations orales, uvéite...

L'évolution de l'arthrite réactionnelle ne semble pas modifiée par l'aggravation du déficit immunitaire.

L'association avec le HLA B27 a été confirmée chez les caucasiens infectés ou non par le VIH. Cependant cette association n'est pas retrouvée chez les noirs africains chez qui la prévalence HLA B27 est plus faible.

Les micro-organismes impliqués dans les arthrites réactionnelles associées au VIH sont rarement identifiés et les plus retrouvés sont les yersinia, salmonella, chlamydia, shigella et campylobacter [19-20].

Rhumatisme psoriasique

La prévalence du psoriasis lors de l'infection par le VIH varie de 1 à 20% alors que celle du rhumatisme psoriasique est de 1 à 32% [21].

L'infection par le VIH peut induire un psoriasis de novo ou exacerber un psoriasis préexistant.

L'atteinte articulaire est plus sévère, plus destructrice et plus réfractaire que chez la population non infectée par le VIH. Cette atteinte est volontiers polyarticulaire et asymétrique, bien que des cas d'atteinte oligo-articulaire aient été décrits. L'atteinte sacro-iliaque et du rachis est plus rare mais tend à réapparaître avec l'amélioration de l'espérance de vie sous anti-rétroviraux [22]. Des signes extra-articulaires peuvent se voir : dactylite, enthésopathie... La photothérapie en cas d'atteinte cutanée n'est pas indiquée car elle peut augmenter la réplication virale et aggraver l'infection par le VIH [23].

Spondylarthropathies indifférenciées

Ces spondylarthropathies réalisent des tableaux cliniques faits d'enthésopathies, de tendinite d'Achille et de fasciite plantaire. Elles ne répondent ni aux critères du rhumatisme psoriasique ni à ceux des arthrites réactionnelles [24-25].

Arthrites liées au VIH

Ce sont des mono-, oligo- ou polyarthrites touchant le plus souvent les membres inférieurs; mais contrairement aux arthrites réactionnelles, il n'existe pas de signes extra-articulaires ni de destruction articulaire radiologique et le bilan immunologique est négatif. Le typage HLA B27 est négatif. Le taux de leucocytes au niveau du liquide syno-

vial est bas. Ces arthrites ont ainsi toutes les caractéristiques des arthrites virales et sont comparables aux arthrites réalisées par les autres rétrovirus chez les animaux tels le CAEV (Caprine Arthritis-Encephalitis Virus) chez la chèvre.

Leur prévalence est très probablement sous-estimée.

La guérison se fait habituellement en une semaine à six mois sans séquelles [26-27].

Arthrites septiques

Elles peuvent survenir à n'importe quel stade de l'infection VIH. Leur tableau clinique, leur évolution, les germes en cause et la réponse thérapeutique sont comparables à ceux des sujets indemnes de l'infection VIH [28-29]. Certaines localisations sont particulièrement notées chez les sujets infectés par le VIH notamment les articulations sterno-claviculaires [30], sterno-costales, sacro-iliaques et en intervertébral.

Le staphylocoque doré est le plus souvent incriminé dans ces arthrites, mais d'autres germes peuvent se voir tels que le pneumocoque [31], le gonocoque, le bacille de Koch, le salmonella [32] mais aussi le candida albicans.

Il existe peu ou pas de corrélation entre le taux de lymphocytes CD4 et la fréquence des arthrites septiques. Cependant, les arthrites bactériennes ont tendance à survenir avec un taux de lymphocytes CD4 supérieur à 250/mm³ alors que les arthrites fongiques sont volontiers rencontrées avec un taux de CD4 inférieur à 100/mm³.

Ostéonécrose avasculaire

Elle est de plus en plus décrite chez les patients infectés par le VIH. Elle touche le plus souvent la tête fémorale et peut être bilatérale dans 60% des cas. Le mécanisme de cette atteinte n'est pas bien élucidé mais il est établi que certains facteurs contribuent à la survenue de cette pathologie notamment les anticorps antiphospholipides, le déficit acquis en protéine S, les vascularites, la corticothérapie, l'éthylisme, les thérapies antirétrovirales et leurs complications (l'hyperlipémie). Ainsi, plusieurs cas d'ostéonécrose ont été décrits chez des patients après l'introduction des antiprotéases. Le remplacement du traitement antirétroviral incriminé dans ces cas là ne semble pas apporter d'amélioration

notoire mais le traitement des facteurs prédisposants concomitants semble plutôt être une démarche raisonnable. La sérologie rétrovirale devra être demandée dans le bilan d'une ostéonécrose chaque fois que les facteurs de risque déjà cités sont absents [33-35].

Impact de la trithérapie sur le spectre des manifestations rhumatologiques

Depuis son introduction en 1996, la trithérapie antirétrovirale a eu pour effet notoire de baisser le taux de mortalité par les infections opportunistes. Cependant, cette même thérapie a changé le spectre des atteintes rhumatologiques avec l'émergence de nouveaux syndromes [13].

Ainsi, dans une étude multicentrique menée en Europe sur 878 patients suivis pour l'infection VIH, les arthralgies étaient plus rencontrées, et ce de façon significative, chez les patients utilisant les inhibiteurs de protéase par rapport à ceux utilisant d'autres antirétroviraux [36]. Alors que dans une étude de Marquez et coll menée chez 75 patients VIH positifs et présentant des manifestations musculo-squelettiques, les complications septiques étaient les plus fréquentes (41%) et la fréquence des spondylarthropathies, après l'ère de la trithérapie, était significativement plus basse comparée à leur fréquence avant l'utilisation de la trithérapie [37]. Une autre étude menée par Calabrese [38] trouvait une nette diminution des manifestations rhumatologiques après l'ère de la trithérapie. Une autre étude de Mody [15] ne trouvait pas de différence de fréquence avant et après l'ère de la trithérapie. Il est aussi à noter que d'autres atteintes rhumatologiques mais non inflammatoires sont en nette croissance depuis l'avènement de ces thérapies, telle que l'ostéonécrose avasculaire. D'autres manifestations sont également apparues tels que le syndrome de l'épaule gelée [39], la dysfonction de l'articulation temporo-mandibulaire et la maladie de Dupuytren.

Traitement

Le traitement des manifestations articulaires du VIH dépend de la sévérité de l'atteinte articulaire et du stade de l'infection VIH.

Les antalgiques et les anti-inflammatoires sont indiqués en première intention dans les atteintes articulaires modé-

rées. Le recours aux infiltrations articulaires des corticoïdes et à la voie orale peut se révéler nécessaire après avoir éliminé une complication septique.

L'hydroxychloroquine à la dose de 400 mg/jour apparaît actuellement comme un traitement de choix pour ce type d'atteinte articulaire de par ses propriétés anti-inflammatoires et anti-rétrovirales. Il a été ainsi démontré que cette molécule entraînait une inhibition de la réplication virale au niveau des lymphocytes T et des monocytes en inhibant la production de la glycoprotéine 120 [40], et ce en plus de son activité anti-inflammatoire. Cette action antivirale a été démontrée in vivo en monothérapie et en association à d'autres molécules [41-42].

La sulfasalazine [43] reste également intéressante dans ces cas de figure par sa tolérance et sa réduction de la charge virale mais cette action n'a pas été confirmée in vivo.

D'autres thérapeutiques ont démontré leur efficacité, telles que l'étrétinate et la bromocriptine, le premier ayant donné de bons résultats sur les signes cutanés et articulaires [44].

Le méthotrexate [45-47] n'est pas contre-indiqué à condition d'appliquer une surveillance étroite de la charge virale et du taux des CD4, ainsi il doit être évité avec un taux de CD4 inférieur à 100/mm³. Il a été utilisé dans des cas de rhumatisme psoriasique et d'arthrites réactionnelles.

L'utilisation des anti-TNF α , quant à elle, reste très peu documentée dans la littérature. Ainsi, l'etanercept a été utilisé pour le traitement d'un rhumatisme psoriasique associé à l'infection VIH, avec une amélioration spectaculaire

des lésions cutanées et articulaires mais le traitement a dû être interrompu à cause de complications infectieuses [48]. Alors que l'infliximab [49] a été utilisé avec succès pour traiter un syndrome de Reiter associé à l'infection VIH, sans survenue de complications infectieuses [50]. Les anti-TNF α restent une thérapeutique à explorer dans ces cas de figure, il a été démontré l'existence d'une corrélation entre le taux plasmatique du TNF α et la charge virale. Le TNF α peut stimuler la réplication virale en activant le facteur nucléaire $\kappa\beta$, qui est un renforceur de la transcription virale, nécessaire pour l'établissement de l'infection [48]. Ces thérapies pourraient jouer un rôle important dans la modulation de l'histoire naturelle de l'arthrite au cours de l'infection VIH mais aussi le virus lui-même. Cependant, la survenue d'infections sévères nécessite une utilisation prudente et un suivi attentif.

Conclusion

L'atteinte articulaire au cours du VIH est multiple et variée. Certains éléments concernant cette atteinte restent à éclaircir tels que l'existence ou non d'une prédisposition génétique à cette atteinte et le rôle de certaines thérapeutiques telles que les anti-TNF α et le rôle des antirétroviraux. Par ailleurs, il faut sûrement relativiser le rôle du VIH dans le domaine des atteintes articulaires et arriver à faire la part entre ce qui revient au VIH lui-même et à ce qui revient à l'incidence naturelle de ces différentes manifestations articulaires.

Références

1. Winchester R, Bernstein DH, Fischer RD, Enlow R, Solomon G. The occurrence of Reiter's syndrome and acquired immunodeficiency. *Ann Intern Med* 1987; 106:19-26.
2. Berman A, Espinoza JR, Diaz JD, Aguilar JL, Rolando T, Vasey FB, et al. Rheumatic manifestations of human immunodeficiency virus infection. *Am J Med* 1988; 85:59-64.
3. Rogeaux O, Fassin D, Gentilini M. Etude de la prévalence des manifestations rhumatologiques au cours de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine. *Ann Med Interne* 1993 ; 144: 443-8.
4. Calabrese LH, Kelley DM, Meyers A, O'Connell M, Easley K. Rheumatic symptoms and human immunodeficiency virus infection. The influence of clinical and laboratory variables in a longitudinal cohort study. *Arthritis Rheum* 1991; 34:257-63.
5. Berman A, Reboredo G, Spindler A, Lasala ME, Lopez H, Espinoza LR. Rheumatic manifestations in populations at risk for HIV infection: the added effect of HIV. *J Rheumatol* 1991; 18:1564-7.
6. Rowe IF, Forster SM, Seifert MH, Youle MS, Hawkins DA, Lawrence AG, et al. Rheumatological lesions in individuals with human immunodeficiency virus infection. *Quart J Medicine* 1989; 73:1167-84.
7. Munoz Fernandez S, Cardenal A, Balsa A, Quiralte J, del Arco A, Pena JM, et al. Rheumatic manifestations in 556 patients with human immunodeficiency virus infection. *Sem Arthritis Rheum* 1991; 21: 30-9.
8. Casado E, Olive A, Holgado S, Perez-Andres R, Romeu J, Lorenzo JC, et al. Musculoskeletal manifestations in patients positive for human immunodeficiency virus. Correlation with CD4 count. *J Rheumatol* 2001; 28: 802-4.
9. Hughes RA, Macatonia SE, Rowe JF, Keat AC, Knight SC. The detection of human immunodeficiency virus DNA in dendritic cells from the joints of patients with aseptic arthritis. *Br J Rheumatol* 1990; 29: 166.
10. Espinoza LR, Aguilar JL, Espinoza CG, Berman A, Gutierrez F, Vasey FB et al. HIV-associated arthropathy: HIV antigen demonstration in the synovial membrane. *J Rheumatol* 1990; 17: 1195.
11. Bentin J, Feremans W, Pasteels JL, Hauzeur JP, Menu R, Appelboom T. Chronic acquired immunodeficiency syndrome-associated arthritis: a synovial ultrastructural study. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 268.
12. Cuellar ML, Espinoza LR. Rheumatic manifestations of HIV-AIDS. *Bailliere's Clin Rheumatol* 2000; 14: 579-93.
13. Colmegna I, Koehler JW, Garry RF, Espinoza LR. Musculoskeletal and autoimmune manifestations of HIV, syphilis and tuberculosis. *Curr Opin Rheumatol* 2006; 18: 88-95
14. Combe B. Manifestations rhumatologiques. In: P.M. Girard, Ch. Katlama, G. Pialoux. *VIH. 6ème édition* 2004. Edition Doin, Saint Juste La Pendue, France. p. 223-7.
15. Mody GM, Parke FA, Reveille JD. Articular manifestations of human immunodeficiency virus infection. *Best Pract Res Clin Rheum* 2003; 17: 265-87.
16. Pouchot J, Simonpoli AM, Bortolotti V, Meier F, Maulin L, Michon C, et al. Painful articular syndrome and human immunodeficiency virus infection. *Arch Intern Med* 1992; 152: 646-9.
17. Saraux A, Taelman H, Clerinx J, Batungwanayo J, Kagame A, Kabagabo L, et al. Persistent arthralgia and its association with HIV infection in Rwanda. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1994; 7:158-62.
18. McGonagle D, Reade S, Marzo-Ortega H, Gibbon W, O'Connor P, Morgan A, et al. Human immunodeficiency virus associated spondylarthropathy: pathogenic insights based on imaging findings and response to highly active antiretroviral treatment. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 696-8.
19. Iliopoulos A, Karras D, Ioakimidis D, Arvanitis A, Tsamis N, Iakovou I, et al. Change in the epidemiology of Reiter's syndrome (reactive arthritis) in the post-AIDS era? An analysis of cases appearing in the Greek Army. *J Rheumatol* 1995; 22: 252-4.

20. Malta JB, Milanelo D, Carneiro FA, Silva MV. Reiter's syndrome associated with the acquired immunodeficiency syndrome: a case report. *Braz J Infect Dis* 2002; 6: 40-4. Epub 2003 Mar 18.
21. Njobvu P, McGill P. Psoriatic arthritis and human immunodeficiency virus infection in Zambia. *J Rheumatol* 2000; 27:1699-1702.
22. Arnett FC, Reveille JD, Duvic M. Psoriasis and psoriatic arthritis associated with human immunodeficiency virus infection. *Rheum Dis Clin North Am* 1991; 17:59-78.
23. Duvic M. Human immunodeficiency virus and the skin: selected controversies. *J Invest Dermatol* 1995; 105 Suppl 1: 117S-121S.
24. Kellner H, Fuesl HS, Herzer P. Seronegative spondylarthropathies in HIV-infected patients: further evidence of uncommon clinical features. *Rheumatol Int* 1994; 13:211-3.
25. Ntsiba H, Lamini N. Les manifestations articulaires du VIH sont-elles des spondylarthropathies ? *Rev Rhumatisme* 2004 ; 71: 584-7.
26. Bileckot R, Mouaya A. HIV arthritis: an entity apart from HIV infection. *Presse Med* 1998; 27:806-7.
27. Allroggen A, Frese A, Rahmann A, Gaubitz M, Husstedt IW, Evers S. HIV associated arthritis: case report and review of the literature. *Eur J Med Res* 2005; 10: 305-8.
28. Zalavras CG, Dellamaggiore R, Patzakis MJ, Bava E, Holtom PD. Septic Arthritis in Patients with Human Immunodeficiency Virus. *Clin Orthop Relat Res* 2006 Jul 6; [Epub ahead of print].
29. Bileckot R, Missengue A. Septic arthritis in AIDS. 10 cases. *Presse Med* 1998; 27:521.
30. Covelli M, Lapadula G, Pipitone N, Numo R, Pipitone V. Isolated sternoclavicular joint arthritis in heroin addicts and/or HIV positive patients: three cases. *Clin Rheumatol* 1993; 12:422-5.
31. Olikar R, Cunha BA. Streptococcus pneumoniae septic arthritis and osteomyelitis in an HIV-seropositive patient. *Heart Lung* 1999; 28:74-6.
32. Louthrenoo W. Salmonella septic arthritis in patients with human immunodeficiency virus infection. *J Rheumatol* 1993; 20:1454-5. Comment in: *J Rheumatol* 1994; 21:1172-3.
33. Alijotas Reig J. Antiphospholipid antibodies, avascular bone necrosis and HIV infection. *Med Clin (Barc)* 2003; 120: 236, author reply 236. Comment on: *Med Clin (Barc)* 2002; 119: 103-8.
34. Gutierrez F, Padilla S, Ortega E, Garcia JA, Flores J, Galera C, et al. Avascular necrosis of the bone in HIV-infected patients: incidence and associated factors. *AIDS* 2002; 16: 481-3.
35. Calza L, Manfredi R, Chiodo F. Osteonecrosis in HIV-infected patients and its correlation with highly active antiretroviral therapy (HAART). *Presse Med* 2003; 32: 595-8.
36. Florence E, Schrooten W, Verdonck K, Dreezen C, Colebunders R. Rheumatological complications associated with the use of indinavir and other protease inhibitors. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 82-4.
37. Marquez J, Restrepo CS, Candia L, Berman A, Espinoza LR. Human immunodeficiency virus-associated rheumatic disorders in the HAART era. *J Rheumatol* 2004; 31: 741-6.
38. Calabrese LH, Kirchner E, Shrestha R. Rheumatic complications of human immunodeficiency virus infection in the era of highly active antiretroviral therapy: emergence of a new syndrome of immune reconstitution and changing patterns of disease. *Semin Arthritis Rheum* 2005; 35: 166-74.
39. Zabraniecki L, Doub A, Mularczyk M, Andrieu V, Marc V, Ginesty E, et al. shoulder: a new delayed complication of protease inhibitor therapy? *Rev Rhum Engl Ed* 1998; 65: 72-4.
40. Chiang G, Sassaroli M, Louie M, Chen H, Stecher VJ, Sperber K. Inhibition of HIV-1 replication by hydroxychloroquine: mechanism of action and comparison with zidovudine. *Clin Ther* 1996; 18: 1080-1092.
41. Sperber K, Chiang G, Chen H, Ross W, Chusid E, Gonchar M, et al. Comparison of hydroxychloroquine with zidovudine in asymptomatic patients with human immunodeficiency virus type 1. *Clin Ther* 1997; 19: 913-23.

42. Paton N, Aboulhab J, Karim F. Hydroxychloroquine, hydroxycarbamide and didanosine as economic treatment of HIV-1. *Lancet* 2002; 359: 1667-68.
43. Adebajo AO, Mijiyawa M. The role of sulphasalazine in African patients with HIV-associated seronegative arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1998; 16: 629.
44. Louthrenoo W. Successful treatment of severe Reiter's syndrome associated with human immunodeficiency virus infection with etretinate. Report of 2 cases. *J Rheumatol* 1993; 20:1243-6.
45. Berenbaum F, Duvivier C, Prier A, Kaplan G. Successful treatment of Reiter's syndrome in a patient with AIDS with methotrexate and corticosteroids. *Br J Rheumatol*. 1996 Mar;35:295.
46. Maurer TA, Zackheim HS, Tuffanelli L, Berger TG. The use of methotrexate for treatment of psoriasis in patients with HIV infection. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31:372-5.
47. Masson C, Chennebault JM, Leclech C. Is HIV infection contraindication to the use of methotrexate in psoriatic arthritis? *J Rheumatol* 1995 Nov;22: 2191.
48. Aboulafia DM, Bundow D, Wilske K, Ochs UI. Etanercept for the treatment of human immunodeficiency virus-associated psoriatic arthritis. *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 1093-8.
49. Bartke U, Venten I, Kreuter A, Gubbay S, Altmeyer P, Brockmeyer NH. Human immunodeficiency virus-associated psoriasis and psoriatic arthritis treated with infliximab. *Br J Dermatol* 2004; 150:784-6. Erratum in: *Br J Dermatol* 2004; 150: 1235.
50. Gaylis N. Infliximab in the treatment of an HIV positive patient with Reiter's syndrome. *J Rheumatol* 2003; 30: 407-11.